

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふ り が な 氏 名	たきぐち しんいちろう 滝口 慎一郎
学位論文題目	A functional MRI study of neural substrate of reward processing in children and adolescents with reactive attachment disorder (反応性愛着障害児における機能的 MRI を用いた報酬系の神経基盤研究)		
【研究目的】 反応性愛着障害 (Reactive Attachment Disorder: RAD) は、児童虐待による不適切な養育のため養育者との間の安定した愛着形成が阻害されることで発症する。有病率は一般児童の 2%、社会的養護を受ける児の 20～40%とされるが、小児期に不注意や多動・衝動症状を示し、注意欠陥多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD) などの発達障害と症状が酷似するため鑑別診断が困難であると指摘されている。RAD の子どもは自己肯定感が極端に低く、自己統制や感情調節が困難で、褒め言葉がなかなか心に響かないなどの特徴がある。社会性・対人関係や感情面・行動面で反応性に問題があり社会不適応をきたすことから、早期診断および適切な治療が求められている。思春期以降も、うつ病や薬物依存などの様々な精神疾患の併存症のため、治療反応及び予後の悪さが社会的課題となっているものの、RAD では未だ病態に関する知見は明らかになっておらず、早期診断および治療法の開発のため研究が急務となっている。 RAD と症状が酷似する ADHD の病態として、行動研究や脳画像研究から実行機能と報酬系機能の障害が報告されている。また、児童虐待は薬物 (物質) 使用開始の年齢を早め、薬物依存リスクを高めることはよく知られているが、薬物依存患者における脳画像研究でも報酬機能不全が報告されている。 そこで、本研究では機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いて脳内神経賦活計測を行い、報酬系に関する RAD の神経生物学的基盤を解明することを目的とした。さらに、臨床症状・心理評価尺度との関連性を検討した。			
【方法】 研究 2)の予備的研究結果を受け、症例数を増やして検証するために研究 1)を実施した。 研究 1): DSM-5 (米国精神医学会による診断基準: 精神障害の診断と統計マニュアル) で診断した 10～15 歳の RAD 児 16 名 (12.6 ± 1.9 歳) と年齢と性別比を一致させた定型発達児 20 名 (12.5 ± 1.6 歳) を対象に、金銭報酬課題を用いた fMRI を実施し、報酬に関わる脳部位の神経賦活度を測定した。 研究 2):DSM-IV-TR で診断した 10～15 歳の RAD 児 5 名、10～16 歳の ADHD 児 17 名 (13.3 ± 2.2 歳) と定型発達児 17 名 (13.0 ± 1.9 歳) の 3 群を対象に、金銭報酬課題を用いた fMRI を実施し、報酬に関わる脳部位の神経賦活度を測定した。ADHD 群は、治療前と OROS-MPH を 3 ヶ月内服継続治療後にも撮像した。 研究 1)、2)に共通して、被験者は全員右利きを対象とし、金銭報酬課題として高額報酬 (平均 330 円)、低額報酬 (平均 150 円)、無報酬 (0 円) の 3 種類のブロック課題で構成されたカード当てゲーム (6 分 24 秒×4 セッション) を MRI 撮像中に実施した。研究 1)、2)とも 3 テスラ MRI スキャナーを使用し、MRI 脳機能画像データは SPM8 で統計解析した。被験者に知能検査と心理評価を行い、脳活動量 (推定値) と心理評価尺度との関連を SPSS を用いて統計解析した。 さらに研究 1)ではうつ尺度を共変量に入れて SPM で解析することで、うつ症状が脳機能に与える影響を除外した。また、虐待を受けた年齢が脳機能に与える影響について、ランダムフォレストを用いて感受性解析を行った。			

【結果】

研究 1) : RAD 群と定型発達群で報酬に関わる脳の働きを比較したところ、定型発達児では報酬の高低に関わらず線条体が同程度有意に賦活していたが、RAD 群では定型発達群と比べて腹側線条体（尾状核、側坐核）の脳活動が低下していた；高額報酬課題では有意($p = 0.015$, family-wise error-corrected cluster level)に、低額報酬課題では低下傾向がみられた($p < 0.001$, uncorrected)。また、心理評価尺度との関連では、愛着スタイルに関わる内的作業モデル指標において回避的な対人関係の問題（相手への不信感から人との関係を避ける）をより強く抱えている児ほど腹側線条体の脳活動がより低下した(右側: $p = 0.0054$, $r = -0.481$; 左側: $p = 0.0068$, $r = -0.469$)。さらに、感受性期解析により、1 歳前後までに虐待やネグレクトを受けたことが RAD 児の線条体の活動低下に最も強く影響を及ぼしていたことが分かった(右側: $p = 0.0004$; 左側: $p = 0.0005$)。

研究 2) : 投薬前の ADHD 児は、高額報酬時は定型発達児と同程度に腹側線条体（側坐核）と視床の賦活が見られたが、低額報酬時では同部位の賦活が有意に低かった。しかし、OROS-MPH 治療後は定型発達児と同程度まで改善した。一方、RAD 児では、高額報酬時でも低額報酬時でも ADHD 児や定型発達児と比べて有意に腹側線条体（尾状核、被殻）と視床の脳活動が低下していた($p < 0.05$, family-wise error-corrected)。また、RAD 児のトラウマ症状が重症であるほど有意に脳活動が低下する相関がみられた($p < 0.05$)。

【考察】

児童虐待や劣悪な施設環境などの逆境体験を小児期に受けて育った、うつ症状を伴う子どもの脳画像研究では報酬系の機能低下が報告されている。今回の研究 1) ではうつ症状が脳機能に与える影響を除外しており、RAD そのものの病態を反映していると考えられる。線条体は、動機付け、情動行動、報酬による意思決定や強化学習、予測や期待への運動・行動、緊張などの調整に関与する脳の部位であり、この部位の機能不全は RAD 児の対人関係における問題、意欲低下、モチベーションが喚起されにくい臨床症状や薬物依存へのリスクにつながる所見である。この線条体機能低下の原因としては先行研究でドーパミン神経系の機能不全の影響が示唆されているが、児童虐待により大脳皮質や線条体の容積減少などの脳構造変化が生じることとも報告されており、脳容積減少と報酬機能の関連を含め今後さらなる研究が必要である。今回の検討では、1 歳前後までの児童虐待が線条体の活動量に強く影響することから、虐待への早期介入がその後の後遺症の予防につながる可能性が示唆された。

【結論】

fMRI を用いた脳内神経賦活計測により、RAD では著明な報酬系機能不全（低下）があることが明らかにされた。また、患児の対人関係に関わる行動症状や虐待を受けた時期が線条体の活動量に強く影響を示していた。さらに、RAD は ADHD に比べて深刻な機能不全があることから、ADHD とは異なる病態が示唆された。RAD の神経基盤の解明に関して、今後さらに症例数の増加や異なる課題を用いての検証が必要であるが、これらの知見は児童虐待に起因する愛着障害および関連する精神疾患の発症メカニズム（精神病理）の理解や治療・支援法の開発に資すると考えられる。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度でタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。